



ARTIGO ORIGINAL

## Very early feeding in stable small for gestational age preterm infants: a randomized clinical trial<sup>☆</sup>

Shmuel Arnon<sup>a,\*</sup>, Daniella Sulam<sup>b</sup>, Fred Konikoff<sup>c</sup>, Rivka H. Regev<sup>a</sup>, Ita Litmanovitz<sup>a</sup>, Timna Naftali<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Médicos. Neonatal Department, Meir Medical Center, Kfar Saba, Israel. Faculty of Medicine, Sackler School of Medicine, Tel Aviv, Israel

<sup>b</sup>Médica. Neonatal Department, Meir Medical Center, Kfar Saba, Israel

<sup>c</sup>Mestre. Médico. Gastroenterology Institute, Meir Medical Center, Kfar Saba, Israel. Faculty of Medicine, Sackler School of Medicine, Tel Aviv, Israel

<sup>d</sup>Médico. Gastroenterology Institute, Meir Medical Center, Kfar Saba, Israel. Faculty of Medicine, Sackler School of Medicine, Tel Aviv, Israel

Recebido em 17 de outubro de 2012; aceito em 26 de dezembro de 2012

### KEYWORDS

Electrogastrography;  
Feeding;  
Preterm infants;  
Small for gestational age;  
Very low birth weight infants

### Abstract

**Objective:** To examine the effect of initiating very early feeding on time-to-reach full feeding in stable, small for gestational age (SGA) preterm infants.

**Method:** Preterm infants with gestational age below 37 weeks and birth weight below the 10<sup>th</sup> percentile were randomly allocated to a very early (within 24 hours of birth) feeding regimen or delayed (after 24 hours of birth) feeding. All infants had *in utero* evidence of absent or reverse diastolic flow. Infants unable to start early feeding were excluded. Time-to-reach full feeding, feeding progression, and related morbidity were compared. Electrogastrography (EGG) was used to measure pre- and postprandial gastric motility on the second and seventh day after feeding initiation.

**Results:** Sixty infants were included in the study, 30 in each group. Infants included in the very early feeding regimen achieved full enteral feeding sooner than controls (98±80-157 vs. 172±123-261 hours of age, respectively;  $p = 0.004$ ) and were discharged home earlier ( $p = 0.04$ ). No necrotizing enterocolitis (NEC) was documented in both study groups. Gastric motility was improved at day seven after feeding initiation in both study groups, with no difference between groups.

**Conclusions:** Stable SGA preterm infants on a very early feeding regimen achieved full enteral feeding and were discharged home significantly earlier than those on a delayed regimen, with no excess morbidity.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2012.12.004>

<sup>☆</sup>Como citar este artigo: Arnon S, Sulam D, Konikoff F, Regev RH, Litmanovitz I, Naftali T. Very early feeding in stable small for gestational age preterm infants: a randomized clinical trial. J Pediatr (Rio J). 2013;89:388-93.

\* Autor para correspondência.

E-mail: [shmuelar@clalit.org.il](mailto:shmuelar@clalit.org.il) (S. Arnon).

**PALAVRAS-CHAVE**

Eletrogastrografia;  
Nutrição;  
Neonatos prematuros;  
Pequenos para a idade gestacional;  
Neonatos com muito baixo peso ao nascer

**Nutrição precoce de neonatos prematuros estáveis e pequenos para a idade gestacional: um ensaio clínico randomizado****Resumo**

**Objetivo:** Examinar o efeito da nutrição precoce sobre o tempo para atingir a nutrição completa em neonatos prematuros (PIG) estáveis pequenos para a idade gestacional.

**Método:** Os neonatos prematuros com idade gestacional inferior a 37 semanas e peso ao nascer inferior a 10% foram alocados aleatoriamente para um regime de nutrição precoce (nas primeiras 24 horas de vida) ou tardia (após as primeiras 24 horas de vida). Todos os neonatos apresentaram uma evidência intrauterina de fluxo diastólico reverso ou ausente. Os neonatos incapazes de iniciar uma nutrição precoce foram excluídos. O tempo para a alimentação completa, a progressão da nutrição e morbidez correspondente foram comparados. A eletrogastrografia (EGG) foi utilizada para mensurar a motilidade gástrica pré e pós-prandial no segundo e no sétimo dias após o início da nutrição.

**Resultados:** Foram incluídos 60 neonatos no estudo, sendo 30 em cada grupo. Os neonatos incluídos no regime de nutrição precoce atingiram a nutrição enteral completa antes dos neonatos do grupo de controle ( $98 \pm 80$ -157 em comparação a  $172 \pm 1$  23-261 horas de idade, respectivamente;  $p = 0,004$ ) e recebiam alta hospitalar antes ( $p = 0,04$ ). Nenhuma enterocolite necrosante (ECN) foi comprovada em ambos os grupos de estudo. A motilidade gástrica melhorou no sétimo dia após o início da nutrição em ambos os grupos de estudo, sem diferença entre eles.

**Conclusões:** Os neonatos prematuros PIG estáveis em regime de nutrição precoce atingiram alimentação enteral completa e receberam alta hospitalar significativamente antes que aqueles em regime de nutrição tardio, sem morbidez excedente.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](#)

**Introdução**

A nutrição enteral precoce em neonatos de muito baixo peso (MBP) está associada à incidência reduzida de sepse, melhor tolerância ao leite, crescimento pós-natal e internação hospitalar mais curta.<sup>1,2</sup> Contudo, com base nos dados disponíveis, foi feita uma advertência sobre o início precoce e o avanço da nutrição enteral em neonatos MBP, principalmente para aqueles pequenos para a idade gestacional (PIG), afirmando que isso pode predispor-los à intolerância alimentar e a um maior risco de enterocolite necrosante (ECN).<sup>3</sup> A incidência de ECN mostrou-se maior em neonatos PIG<sup>4,5</sup> que apresentaram velocidades anormais no Doppler da artéria umbilical.<sup>6</sup> Essas anormalidades do fluxo sanguíneo esplâncnico durante a vida fetal persistem após o nascimento, e ocorre apenas uma recuperação parcial na primeira semana após o mesmo.<sup>7</sup> Por essas razões, a pesquisa de 1999 sobre as práticas de alimentação em neonatos PIG sugeriu a possibilidade de atrasar a alimentação de um para sete dias após o nascimento (dados não publicados: Dorling JS, McClure RJ. Pesquisa sobre as práticas de alimentação em neonatos com AREFDV na Região Leste. Conferência Neonatal na Região Leste, outubro de 1999).

Diversos autores investigaram as nutrições precoce e tardia em neonatos PIG nascidos após a velocidade de fluxo diastólico reverso ou ausente na artéria umbilical com base no Doppler intrauterino. Não foi encontrada diferença na incidência de ECN ou intolerância alimentar.<sup>8,9</sup> Não foi encontrada qualquer vantagem no atraso alimentar em neonatos prematuros PIG na análise Cochrane atualizada de 2011 ( $n = 600$ ).<sup>10</sup> O efeito da nutrição precoce (segundo dia) em comparação à nutrição tardia (sexto dia) sobre o

tempo para nutrição enteral completa e sobre a incidência de ECN foi examinado em outro estudo multicêntrico recente de neonatos prematuros PIG com fluxo diastólico reverso ou ausente com Doppler alterado. Os dados mostraram que os neonatos alimentados no segundo dia após o nascimento chegaram à alimentação completa mais rápido que aqueles alimentados no sexto dia (idade média de 18 em comparação a 21 dias, respectivamente). Esse efeito foi significativo apenas em neonatos prematuros estáveis com uma idade gestacional de 29 semanas ou mais. Não houve diferença na incidência de ECN.<sup>11</sup> O efeito da alimentação completa precoce também foi associado à menor necessidade de nutrição parenteral e menor incidência de icterícia colestática; não foi divulgada qualquer vantagem quanto a ganho de peso ou alta precoce.

Neste estudo, buscamos avaliar a nutrição precoce, com início nas primeiras 24 horas após o nascimento, em neonatos prematuros PIG estáveis e determinar em qual medida esse tipo de nutrição, diferentemente da tardia, está relacionado à antecipação da nutrição enteral completa e à ausência de morbidez excessiva. A eletrogastrografia (EGG) foi utilizada para entender ainda mais o efeito do regime de nutrição precoce na motilidade gástrica de neonatos prematuros PIG estáveis.

**Métodos****População estudada**

Um total de 313 neonatos prematuros admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) entre 1º de feverei-

**Tabela 1** Regime de nutrição programada do grupo de estudo

Peso ao nascer (g)	Valor progressivo de nutrição (mL/kg/dia)		Nutrição diária (N°)	FLM adicionado (mL/kg)
	Dia 1-2	Dia ≥ 3		
500-750	1 mL x 12	20	12	100
751-1.000	1 mL x12	20	12	100
1.001-1.250	20	25	12	100
1.251-1.500	25	30	8	100
1.501-1.700	30	30	8	80
>1.701	30	35	8	NE

FLM, fortificante do leite materno; NE, não exigido.

ro de 2009 e 26 de novembro de 2011 foram selecionados para este estudo prospectivo randomizado. Os critérios de inclusão foram condições clínica e hemodinâmica estáveis, peso ao nascer inferior a 10% dos padrões medianos, conforme definido pelo Registro Nacional de Dados de Israel,<sup>12</sup> e idade gestacional inferior a 37 semanas, com evidência uterina de fluxo diastólico reverso ou ausente. Os critérios de exclusão foram doença sistêmica, necessidade de ventilação mecânica, anomalias congênitas graves, incluindo anomalia cromossômica, nutrição enteral antes do início do estudo, uso de medicação antirrefluxo ou dieta especial antes ou durante o período do estudo, índice de Apgar de zero a três por mais de cinco minutos, pH do sangue arterial do cordão umbilical menor que 7,0 ou *déficit* de base de 12 a 16 mmol/L, necessidade de ressuscitação e falência múltipla dos órgãos significativa. Dos 71 neonatos inicialmente incluídos neste estudo, 11 foram excluídos por recusa paterna (n = 5), mudança no regime de nutrição para nutrição contínua (n = 3) e artefatos adicionais nas medições da EGG que tornaram a análise impossível (n = 3).

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional. Um consentimento por escrito foi obtido de todos os pais. Registro de Ensaio Clínicos: NCT00819715.

### Regime de nutrição

As mães foram incentivadas a alimentar seus filhos com leite materno; do contrário, os neonatos receberam fórmula para lactentes por via oral ou através de um tubo de alimentação. Um consentimento informado por escrito para o ensaio clínico foi obtido dos pais nas primeiras seis horas após o nascimento, antes da primeira amamentação. Os pais receberam uma explicação oral do estudo e uma folha com informações por escrito. Caso o consentimento tenha sido concedido e não tenha ocorrido nenhuma contraindicação, o bebê era então randomizado, utilizando tabelas de números aleatórios, para um dos grupos de estudo, com início da nutrição enteral “precoce” (em até 24 horas após o nascimento) ou “tardia” (24 horas após o nascimento). Os cuidadores tinham conhecimento da distribuição randomizada, porém o pessoal envolvido na coleta de dados e na análise não tinha esse conhecimento. Os dois grupos de estudos progrediram com o mesmo protocolo de nutrição (tabela 1). A alimentação foi interrompida ou adiada quando sinais clínicos de distensão/sensibilidade abdominal,

alças intestinais visíveis ou êmese foram constatados ou quando os resíduos gástricos eram maiores que 50% do volume de alimentação de três horas. Caso os volumes de alimentação fossem retidos, o médico poderia recomendar do dia um, reiniciando com o volume anteriormente tolerado e, então, aumentando-o ou mantendo-o por um ou mais dias, e depois aumentando-o. A alimentação foi interrompida por três horas após transfusão sanguínea ou tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais para persistência do canal arterial.

### Coleta de dados

Os dados foram coletados quando da entrada no estudo, durante a permanência no hospital e na alta, utilizando prontuários médicos computadorizados e informações dos enfermeiros. Foram coletados dados de peso ao nascer, idade gestacional, índices de Apgar após um e cinco minutos, idade no início da nutrição (hora), tempo para atingir a nutrição enteral completa (150 mL/kg), número de ocorrências de vômito ou regurgitação a cada 24 horas, média de resíduos gástricos por refeição (mL) e número de casos de distensão abdominal que levaram à interrupção da alimentação nos primeiros sete dias de vida (tabela 2). Foram documentados possível morbidez relacionada à nutrição precoce (ECN, casos de seps, distensão abdominal, vômito) e tempo até a alta.

### Gravações de EGG

O EGG superficial, uma ferramenta não invasiva e bem tolerada para examinar a atividade mioelétrica gástrica, foi realizado com uma frequência de amostragem de 4 Hz e analisado por um programa de *software* comercial (Eletrogastrogram, versão 6.3, Gastrosoft Inc., Synectics Medical, Estocolmo, Suécia). O sinal foi armazenado em um dispositivo portátil de gravação (Eletrogastrogram, Synectics Medical, Estocolmo, Suécia).<sup>13</sup> No final de cada estudo, os dados foram enviados ao computador. As ondas lentas gástricas normais mensuradas com o EGG foram definidas como o percentual de tempo durante o qual as ondas de dois a quatro ciclos por minuto foram observadas na gravação do EGG durante o período pré-prandial ou pós-prandial. O EGG foi gravado nos segundo e sétimo dias após o início da alimentação, durante o jejum de 30

**Tabela 2** Características do paciente

Valor de p	Grupo		Parâmetro
	Controle (n = 30)	Estudo (n = 30)	
0,31	1.542 (963-1.683)	1.425 (1.032-1.620)	Peso ao nascer (g) <sup>a</sup>
0,17	32 (30-34)	31 (29-34)	Idade gestacional (semanas) <sup>a</sup>
0,24	6(4-10)	6 (2-10)	Índice de Apgar em 1 min <sup>a</sup>
0,19	8 (5-10)	8(4-9)	Índice de Apgar em 5 min <sup>a</sup>
0,03	65 (47-103)	18 (8-23)	Idade no início da nutrição (horas) <sup>a</sup>
0,004	172 (123-261)	98 (80-157)	Tempo para nutrição enteral completa (horas) <sup>a</sup>
0,29	14/16	12/18	Exclusivamente LM/substituto do leite exclusivamente ou misturado com LM (n <sup>o</sup> )
0,34	1,1 ± 0,9	1,4 ± 1,1	Resíduos gástricos por alimentação (mL) <sup>b</sup>
0,26	3 (0-5)	2 (1-5)	Vômito ou regurgitação (n <sup>o</sup> /dia) <sup>a</sup>
0,7	6 (2-8)	4 (0-9)	Distensão abdominal (n <sup>o</sup> ) <sup>a,c</sup>
1,00	0/30	0/30	ECN (n <sup>o</sup> )
0,19	4/30	2/30	Casos de sepse (n <sup>o</sup> )
0,04	46 ± 12	37 ± 9	Tempo até a alta (dias) <sup>b</sup>

ENC, enterocolite necrosante; LM, leite materno.

<sup>a</sup> Mediana (faixa).

<sup>b</sup> Média ± DP.

<sup>c</sup> Casos durante o período do estudo.

minutos (pré-prandial) e nos 30 minutos após a alimentação (pós-prandial), quando uma quantidade adequada de leite materno extraído ou do substituto do leite foi consumido. Foram escolhidos os segundo e sétimo dias após o início da alimentação, e não os segundo e sétimo dias após o nascimento, porque a maturação da motilidade gástrica está relacionada à alimentação no período neonatal.<sup>14</sup>

## Medidas dos resultados

A medida principal dos resultados foi o tempo após o nascimento (em horas) em que a alimentação enteral completa ( $\geq 150$  mL/kg) foi atingida e mantida por 48 horas. As medidas secundárias dos resultados foram a ocorrência de ECN ou sepse, distensão abdominal ou resíduos gástricos de mais de 50% da alimentação anterior, vômito, a correlação entre as ondas normais nos períodos pré e pós-prandiais do EGG, o tempo para atingir a alimentação enteral completa e o tempo (em dias) da hospitalização até a alta hospitalar.

## Análise de dados

A idade gestacional no nascimento foi estimada a partir da data calculada do parto e com base no último período menstrual, ou no primeiro ultrassom trimestral, e no exame físico do neonato no nascimento. Os neonatos recebiam alta hospitalar se tivessem ganhando, no mínimo, 1% de seu peso corporal por dia a cada semana, sugando as alimentações, mantendo sua temperatura em um berço e se os pais estivessem dispostos e felizes em levar o neonato para casa.

## Análise estatística

Salvo indicação em contrário, as medições foram expressas em média ± DP. Os testes estatísticos paramétricos ou não

paramétricos foram realizados para variáveis clínicas contínuas ou discretas, respectivamente. Os dados de diferentes períodos de registro do mesmo neonato foram comparados pelo teste de análise da variância de Friedman. Em caso de relevância, foi aplicado o teste de Wilcoxon pareado. O coeficiente de correlação de postos de Spearman foi calculado para a atividade de EGG e para o tempo para atingir a alimentação enteral completa. Os dados locais não publicados de neonatos prematuros PIG estáveis que atingiram alimentação completa de sete a 14 dias após o nascimento foram utilizados para detectar uma diferença de tempo estatisticamente significativa de 72 horas para atingir a nutrição enteral completa. Foi necessário que, no mínimo, 56 neonatos (28 de cada grupo) atingissem uma potência de 0,8 e  $\alpha$  de 0,05.

## Resultados

A análise das características dos pacientes (tabela 2) não mostrou diferença significativa no peso ao nascer, idade gestacional, índices de Apgar após um e cinco minutos, resíduos gástricos por refeição, tipo de dieta e casos de distensão abdominal, refluxo e casos de sepse entre os grupos de estudo e de controle. O tratamento pré-natal materno com esteroides foi feito em 26 das 30 mães (87%) de cada grupo. A idade no início da alimentação (tabela 2) e o tempo para nutrição enteral completa foram significativamente menores no grupo de estudo que no grupo de controle (98±80-157 em comparação a 172±123-261 horas,  $p = 0,004$ ). O tempo até a alta também foi significativamente menor no grupo de estudo ( $p = 0,04$ ). Nenhum caso de suspeita de ECN ou de ECN comprovada foi documentado. Dois neonatos do grupo de estudo precisaram de transfusões sanguíneas, e houve um desvio temporário do protocolo de nutrição para outros dois neonatos do grupo de estudo.

Nenhum deles desenvolveu efeitos adversos graves após o nascimento ou precisaram de tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais.

No segundo dia de alimentação, o percentual de movimentos gástricos normais nos grupos de estudo e de controle não foi diferente nas medições pré-prandial e pós-prandial, e esteve presente em aproximadamente 30% do tempo registrado. No dia sete, houve um aumento nos movimentos pós-prandiais normais nos dois grupos, mas nenhuma diferença entre os grupos de estudo e de controle ( $40,1 \pm 14,5\%$  em comparação a  $42,6 \pm 17,3\%$ , respectivamente). Não houve correlação entre os movimentos de EGG normais e os resíduos gástricos por refeição, casos de refluxo e tempo para nutrição enteral completa nos dois grupos (correlação de postos de Spearman,  $r > 0,3$  para todos).

## Discussão

Este ensaio dedicou-se a mostrar os possíveis benefícios de um regime de nutrição progressivo precoce como meio de atingir a nutrição enteral completa em neonatos prematuros PIG estáveis. Nossos dados, que eram compatíveis com essas sugestões, mostraram que a nutrição programada precoce de neonatos PIG estava relacionada a um tempo significativamente mais curto para atingir a nutrição completa e a alta hospitalar antecipada da UTIN. O regime de nutrição precoce era seguro, sem diferenças de casos de ECN, sepse, distensão abdominal ou vômito entre o grupo precoce e o grupo tardio, apesar de nosso ensaio não ter sido motivado por essas variáveis.

No nosso melhor conhecimento, este ensaio é único na medida em que compara neonatos PIG alimentados do dia três ao cinco com os alimentados antes disso (por exemplo, nas primeiras 24 horas de vida) e, de fato, significativamente mais cedo que em outros estudos.<sup>2,9-11</sup> Nenhuma melhoria concomitante na atividade elétrica gástrica foi registrada em neonatos que foram alimentados em regime precoce.

Possíveis mecanismos patofisiológicos podem ser envolvidos e influenciar os resultados principais. Estudos mostraram que a nutrição enteral precoce previne a atrofia intestinal, parece estimular a maturação do sistema gastrointestinal, aumenta as concentrações de gastrina sérica e, portanto, melhora a tolerância alimentar futura.<sup>8</sup>

Apesar de a nutrição enteral ser normalmente postergada em neonatos de alto risco, há pouca evidência para justificar essa abordagem. Em uma revisão recente, Cochrane, que incorporou dados de 600 neonatos PIG, não mostrou qualquer risco de aumento de ECN na nutrição precoce em comparação à tardia.<sup>10</sup> O estudo caso-controle por Beeby e Jeffrey<sup>15</sup> de 82 neonatos com ECN revelou que, ao contrário da alimentação artificial, que mostrou ser um fator de risco significativo para ECN, o tempo da primeira alimentação (3,1 em comparação a 2,5 dias para os pacientes do grupo de estudo e controle, respectivamente) não foi um fator de risco para o ECN, mesmo nos neonatos PIG de menos de 30 semanas de gestação. Os neonatos com crescimento intrauterino deficiente, circulação anormal e com fluxo diastólico final reverso ou ausente constituem um subgrupo dos neonatos PIG. Foi discutido que existe uma justificativa fisiológica para a introdução tardia e cautelosa da nutrição

enteral em um grupo de neonatos com crescimento restrito e anormalidades pré-natais de fluxo sanguíneo esplâncnico que podem persistir após o nascimento e com recuperação parcial durante a primeira semana de vida.<sup>16</sup> Outros autores afirmaram que essa política exporia os bebês a uma nutrição parenteral total prolongada com suas complicações relacionadas, principalmente sepse e doença hepática relacionada à nutrição parenteral.<sup>17</sup>

No sétimo dia de alimentação, os movimentos gástricos normais aumentaram para aproximadamente 41% no período pós-prandial, uma observação que indica que a maturação elétrica gástrica começa logo após o nascimento. Essas constatações estão de acordo com as de um estudo longitudinal feito por Zhang *et al.*,<sup>14</sup> que divulgou um percentual progressivamente crescente dos movimentos gástricos normais nos primeiros dois meses de vida, com um aumento na fração dos movimentos normais pós-prandiais e nenhuma diferença no percentual dos movimentos gástricos normais referentes a idades gestacionais diferentes.

Nossa população estudada constitui-se apenas de neonatos PIG estáveis que tiveram fluxo diastólico reverso ou ausente no útero sem comorbidades agudas. Apesar de limitar o escopo desses achados, isso enfatiza o fato de que os neonatos PIG com comorbidades agudas após o parto, como insuficiência respiratória, suspeita de sepse e acidose metabólica, devem ser objeto de outros estudos para determinar se são adequados para um regime alimentar precoce programado.

Concluindo, este estudo demonstrou que o início de uma alimentação enteral durante as primeiras 24 horas de vida de neonatos PIG estáveis está associado a uma nutrição enteral precoce completa e menor tempo de internação, sem aumento nos efeitos gastrointestinais adversos. Os possíveis mecanismos fisiopatológicos que influenciam o resultado principal poderão estar envolvidos. Entretanto, eles não foram investigados neste estudo e merecem uma avaliação adicional.

## Agradecimentos

Os autores agradecem Nava Jelin, MA, Meir Medical Center, Kfar Saba, pela consulta estatística.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Flidel-Rimon O, Friedman S, Lev E, Juster-Reicher A, Amitay M, Shinwell ES. Early enteral feeding and nosocomial sepsis in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:F289-92.
2. Donovan R, Puppala B, Angst D, Coyle BW. Outcomes of early nutrition support in extremely low-birth-weight infants. *Nutr Clin Pract.* 2006;21:395-400.
3. Hay WW Jr. Strategies for feeding the preterm infant. *Neonatology.* 2008;94:245-54.

4. Grisaru-Granovsky S, Reichman B, Lerner-Geva L, Boyko V, Hammerman C, Samueloff A, et al. Mortality and morbidity in preterm small-for-gestational-age infants: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:150.e1-7.
5. Regev RH, Lusky A, Dolfin T, Litmanovitz I, Arnon S, Reichman B, et al. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study. *J Pediatr.* 2003;143:186-91.
6. Hackett GA, Campbell S, Gamsu H, Cohen-Overbeek T, Pearce JM. Doppler studies in the growth retarded fetus and prediction of neonatal necrotising enterocolitis, haemorrhage, and neonatal morbidity. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;294:13-6.
7. Maruyama K, Koizumi T. Superior mesenteric artery blood flow velocity in small for gestational age infants of very low birth weight during the early neonatal period. *J Perinat Med.* 2001;29:64-70.
8. Karagianni P, Briana DD, Mitsiakos G, Elias A, Theodoridis T, Chatziioannidis E, et al. Early versus delayed minimal enteral feeding and risk for necrotizing enterocolitis in preterm growth-restricted infants with abnormal antenatal Doppler results. *Am J Perinatol.* 2010;27:367-73.
9. van Elburg RM, van den Berg A, Bunkers CM, van Lingen RA, Smink EW, van Eyck J, et al. Minimal enteral feeding, fetal blood flow pulsatility, and postnatal intestinal permeability in preterm infants with intrauterine growth retardation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:F293-6.
10. Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(3):CD001970.
11. Leaf A, Dorling J, Kempley S, McCormick K, Mannix P, Linsell L, et al. Early or delayed enteral feeding for preterm growth-restricted infants: a randomized trial. *Pediatrics.* 2012;129:e1260-8.
12. Dollberg S, Haklai Z, Mimouni FB, Gorfein I, Gordon ES. Birth weight standards in the live-born population in Israel. *Isr Med Assoc J.* 2005;7:311-4.
13. FAMILONI BO, BOWES KL, KINGMA YJ, COTE KR. Can transcutaneous recordings detect gastric electrical abnormalities? *Gut.* 1991;32:141-6.
14. Zhang J, Ouyang H, Zhu HB, Zhu H, Lin X, Co E, et al. Development of gastric slow waves and effects of feeding in pre-term and full-term infants. *Neurogastroenterol Motil.* 2006;18:284-91.
15. Beeby PJ, Jeffrey H. Risk factors for necrotising enterocolitis: the influence of gestational age. *Arch Dis Child.* 1992;67:432-5.
16. Dorling J, Kempley S, Leaf A. Feeding growth restricted preterm infants with abnormal antenatal Doppler results. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F359-63.
17. Rønnestad A, Abrahamsen TG, Medbø S, Reigstad H, Lossius K, Kaaresen PI, et al. Late-onset septicemia in a Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. *Pediatrics.* 2005;115:e269-76.